

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА, УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

**УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И
ЕФИКАСНОСТИ ФИДАКСОМИЦИНА И
ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА
ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile* ПОМОЋУ
МАРКОВЉЕВОГ МОДЕЛА**

Верољуб Марковић

Ментор: проф. др Слободан Јанковић

Титула: редовни професор

Крагујевац, 2012.

САЖЕТАК

УВОД: Колитис изазван токсином бактерије *Clostridium difficile* настаје после употребе антибиотика и представља тешко обољење са високим морбидитетом и морталитетом. Нови макроциклични антибиотик фидаксомицин је 8 пута активнији *in vitro* од ванкомицина против *Clostridium-a difficile*, али је око 30 пута скупљи. Циљ ове студије је био да покаже да ли је са аспекта односа трошкова и ефикасности оправдано финансирање коришћења фидаксомицина у пракси од стране фонда здравственог осигурања у Србији.

МЕТОД: Студија је спроведена кроз израду фармакоекономског Марковљевог модела, који је упоредио однос трошкова и ефикасности фидаксомицина и ванкомицина за оралну употребу. Подаци о ефикасности оба лека су били преузети из публикованих клиничких студија које су методолошки валидно урађене, док су трошкови били израчунати на основу водича за лечење колитиса изазваног са *Clostridium difficile* и цена лекова и услуга које признаје Републички фонд за здравствено осигурање у Србији (РФЗО). У обзир су били узети само директни трошкови лечења, из перспективе РФЗО-а. Модел има 6 циклуса у трајању од 15 дана сваки. За израду модела је коришћен програм Микрософт Ексцел 2007.

РЕЗУЛТАТИ: Инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин указује да треба платити $36,092,951.31 \pm 956,719.68$ (95% CI) динара за један спасен живот, који би се добио применом фидаксомицина уместо ванкомицина. Инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин такође указује да треба платити $124,455,232.90 \pm 4,296,592.73$ (95% CI) динара за једну избегнуту тоталну колектомију, што би се добило применом фидаксомицина уместо ванкомицина.

ЗАКЉУЧАК: С обзиром да би РФЗО требао да сноси трошкове третмана који коштају мање од 50 милиона динара по спасеном животу, финансирање фидаксомицина од стране РФЗО-а је фармакоекономски оправдано. Уколико РФЗО прихвати да сноси трошкове лечења *Clostridium difficile* колитиса фидаксомицином, то ће омогућити мање смртних исхода и мање тоталних колектомија у Србији.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: фидаксомицин, ванкомицин, *Clostridium difficile*, колитис, однос трошкова и ефикасности

УВОД

Инфекција са *Clostridium difficile* настаје после излагања пацијената антибиотцима широког спектра. Због све шире употребе таквих антибиотика учесталост и тежина инфекције овом бактеријом расту, посебно због појаве хипервирулентног соја ове бактерије који се позначава са NAP1/BI/027 (1,2). Посебно забрињава чињеница да расте смртност услед колитиса изазваног токсинима ове бактерије, чак и код млађих особа. С друге стране, проценат рецидива колитиса после антибиотске терапије се креће и до 25%, а чак 5% пацијената има и до 5 рецидива (3,4).

Псеудомембранозни колитис изазван токсином бактерије *Clostridium difficile*

Clostridium difficile је грам-позитивни, анаеробни бацил који ствара споре, и који се може наћи у лумену гастроинтестиналног тракта. Открили су га Hall и O'Toole 1935. године, у лумену гастроинтестиналног тракта одојчади (5). Назив „difficile“ ова бактерија је добила зато што се тешко изолује и култивише на вештачким подлогама. *Clostridium difficile* колонизује гастроинтестинални тракт код многих животиња, код око 3% одраслих људи, и чак код 70% одојчади. Код здравих особа и одојчади ова бактерија не изазива никакве проблеме, јер њен претеран раст спречавају многобројне друге врсте бактерија које такође обитавају у гастроинтестиналном тракту.

Clostridium difficile има један циркуларни хромозом и један плазмид. Чак 11% ДНК чине коњунктивни транспозони (делови ДНК који могу да мењају места у бактеријском хромозому без последице на функције ћелије), што даје могућност овој бактерији да се лако прилагођава новим условима и стиче резистенцију на антибиотике. *Clostridium difficile* има пуно флагела на својој површини, које му омогућавају лако и брзо кретање (6).

Ова бактерија је хетеротрофна, тј. није у могућности да сама синтетише органске материје, већ зависи од органских материја домаћина, тј. средине у којој живи. Она је и анаеробна, што значи да до енергије долази процесима анаеробне разградње једињења угљеника и азота. Чак 6 аминокиселина су есенцијалне за *Clostridium difficile*: пролин, валин, глицин, триптофан, леуцин и изолеуцин.

Пошто *Clostridium difficile* има способност стварања споре, у случају да се нађе у спољњој средини, он се претвара у спору која може да издржи изузетно лоше спољашње услове, сво до поновног уласка у домаћина. Човек се зарази спорама *Clostridium-a difficile* најчешће преко прљавих руку, или преко контаминираних хране или воде.

У Сједињеним америчким државама сваке године се забележи чак 3 милиона случајева дијареје и колитиса изазваних овом бактеријом, са леталитетом од 1 до 2.5% (7). Пре свега колитис се јавља код болничких пацијената, јер се на топлоту отпорне споре *Clostridium-a difficile* налазе на скоро свим предметима, подовима, зидовима болесничких соба и на рукама здравственог особља, тако да се пацијент веома лако зарази. Забележено је да споре *Clostridium-a difficile* преживљавају чак 40 дана у болничкој соби у којој је претходно лежао пацијент са *Clostridium difficile* – изазваним колитисом. Од пацијената који леже у болници до две недеље, 13% ће постати колонизовано са *Clostridium-ом difficile*, и чак 50% пацијената који у болници леже дуже од 4 недеље (8).

Да би дошло до инфекције са *Clostridium-ом difficile*, потребно је да нешто поремети нормалну цревну флору, на пример примена широкоспектралних антибиотика, и да одбрамбене снаге организма буду ослабљене. Око 4 до 9 дана после почетка примене клиндамицина, ципрофлоксацина, цефалоспорина или полусинтетских пеницилина са широким спектром дејства код пацијента настаје инфекција, која се манифестује као дијареја различите тежине (9). Дијареја настаје због дејства токсина које ствара *Clostridium difficile*, и којих има две врсте, А и Б. Посебно токсин А привлачи леукоците и активира макрофаге, што резултује ослобађањем инфламаторних цитокина и других медијатора, који изазивају упалу у зиду колона. Токсин Б пре свега делује цитотоксично. Услед великог интензитета упале долази до нарушавања интегритета слузокоже и настанка улцерација, које се прекривају беличасто-сивим наслагама фибрина, што подсећа на настанак некаких „мембрана“. Зато је колитис који изазива *Clostridium difficile* добио назив „псеудомембранозни колитис“.

Симптоматологија колитиса изазваног токсинима *Clostridium-a difficile* варира, али се најчешће ради о воденастој дијареји праћеној slabим грчевима у трбуху. Дијагноза се поставља доказивањем токсина А и Б у столицу помоћу имуноесеја, као и доказивањем *Clostridium difficile* – специфичне глутамат дехидрогеназе, такође помоћу

имуноесеја у столици. Комбинацијом ова два теста постижу се изузетно висока сензитивност (>97%) и специфичност (>97%) дијагностике. Тешке, фулминантне форме болести се могу брзо дијагностиковати флексибилном сигмоидоскопијом или компјутеризованом томографијом (7).

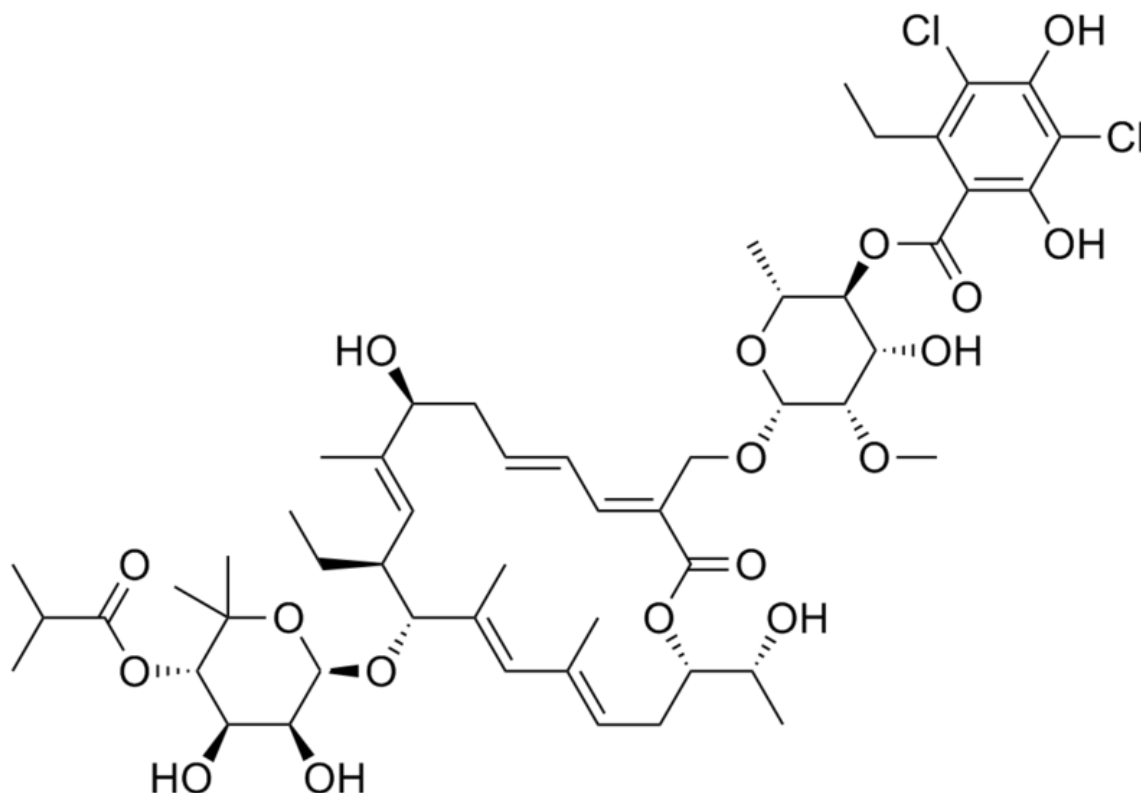
Лечење дијареје изазване са токсинима *Clostridium-a difficile* се увек започиње прекидом даље примене антибиотика који је проузроковао дијареју, и применом оралне или интравенске рехидратације. На примену ове две једноставне мере дијареја ће се смирити код око 15 – 23 % болесника. Примену антибиотика против *Clostridium-a difficile* треба спровести ако симптоми перзистирају, као и код свих болесника који су веома стари, у имуносупресији, са многим придруженим болестима и који морају да наставе да примају антибиотике.

У првој линији свим болесницима се даје 10 до 14 дана метронидазол оралним путем, у дози од 500 милиграма на 8 сати, који доводи до излечења код око 90% болесника (10). Код пацијената који доживе рецидив после примене метронидазола, примењује се ванкомицин оралним путем, у дози од 125 до 500 милиграма на 6 сати, током 10-14 дана. Ако се рецидив понови, понавља се и курс терапије ванкомицином, или новим антибиотиком фидаксомицином.

Фидаксомицин је макроциклични антибиотик, који је око 8 пута активнији од ванкомицина против *Clostridium-a difficile* у *invitro* условима, укључујући и хипервирулентни сој (11). Фидаксомицин се готово не апсорбује из гастроинтестиналног тракта, и не ремети много нормалну бактеријску флору у колону. Ванкомицин је гликопептидни антибиотик који се више од деценије са успехом користи у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile*, али је проценат рецидива релативно висок, виши него после примене фидаксомицина (12). У рандомизираној, контролисаној студији показано је да је проценат рецидива после примене фидаксомицина око 15.4%, док је проценат рецидива после примене ванкомицина чак 25% (13).

Фидаксомицин – карактеристике лека

Фидаксомицин је нови лек за колитис изазван са *Clostridium-om difficile*, регистрован по први пут 2011. године у Сједињеним америчким државама и Великој Британији под називом DIFICLIR[®], филм таблете од 200 mg фидаксомицина. Лек је развила фармацеутска компанија Astellas Pharma Ltd (14).



Слика 1. Структурна формула фидаксомицина. (преузето из Commons депоа фајлова који садржи фајлове намењене неограниченој слободној употреби, аутор Edgar181, доступно на: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Lipiarmycin.png>).

Фидаксомицин је антибиотик регистрован само за лечење дијареје изазване са *Clostridium-omdifficile*, у дози од 200 милиграма на 12 сати, оралним путем, током 10 дана. Није потребно прилагођавање дозе фидаксомицина код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега или јетре. Лек се може узимати и са храном, и без ње. Примена фидаксомицина се препоручује пре свега код блажих и умерених форми колитиса изазаваном са са *Clostridium-om difficile*.

Фидаксомицин не треба користити код пацијената који имају неко хронично инфламаторно обољење црева, јер је код њих апсорпција лека повећана, што може довести до појаве нежељених дејстава. Такође, фидаксомицин не треба користити

истовремено са инхибиторима П-гликопротеина, какви су циклоспорин, еритромицин, кетоназол, кларитромицин, верапамил, амјодарон и дронедазон, јер је он и сам инхибитор овог протеина. Примећено је да истовремена примена фидаксомицина и циклоспорина повишава максималну концентрацију фидаксомицина у серуму 2 до 4 пута, што може имати штетне последице.

Код трудница и жена у лактацији не треба примењивати фидаксомицин, јер његова евентуална штетна дејства у тим стањима још нису испитана. До сада забележена нежељена дејства фидаксомицина су била углавном блага: повраћање (1.2%), мучнина (2.7%) и опстипација (1.2%).

Фидаксомицин има АТЦ код А07АА12, и као макроциклични антибиотик инхибира синтезу бактеријске РНК тако што блокира ензим РНК-полимеразу *Clostridium-a difficile* (место везивања је другачије у односу на место везивања рифампицина). Поред тога, фидаксомицин инхибира настанак спора код *Clostridium-a difficile*. Ефекат фидаксомицина зависи од **времена** у коме је концентрација у близини микроорганизама била изнад минималне инхибиторне концентрације. Ако фидаксомицин у концентрацији већој од 1 милиграм по литру не инхибира раст *Clostridium-a difficile in vitro*, онда се може сматрати да је тај сој бактерије резистентан на овај лек.

Фидаксомицин делује антибактеријски само на *Clostridium difficile*: минимална инхибиторна концентрација која инхибира 90% бактерија је 0.25 милиграма по литру фидаксомицина; главни метаболит фидаксомицина, ОР-1118 такође делује антибактеријски, и његова минимална инхибиторна концентрација је 8 милиграма по литру. Фидаксомицин не делује ни најмање на бактериоидес и грам-негативне бактерије.

Резистенција на фидаксомицин настаје услед мутација РНК-полимеразе *Clostridium-a difficile*. Није забележена унакрсна резистенција ни са једним од осталих антибиотика.

Код здравих особа, око 1.75 сати после оралне примене постиже се максимална концентрација фидаксомицина у серуму од 9.88 ng/ml. Код особа са колитисом изазваним са *Clostridium-ом difficile*, концентрације у серуму су 2 до 6 пута више. Примећена је минимална акумулација фидаксомицина и његовог активног метаболита у серуму после 10 дана примене. Нису познати биоискористљивост и волумен дистрибуције фидаксомицина.

Фидаксомицин се не метаболише на цирохромима (нити утиче на њихову активност), већ се хидролизом изобутирил естра претвара у активни метаболит ОР-1118.

Од примењене оралне дозе, 92% остаје у столици. Преко урина се елиминише мање од 1% лека. Време полувелиминације фидаксомицина је између 8 и 10 сати.

Код особа старијих од 65 година, концентрације фидаксомицина у серуму су око 2 пута више, али то нема клинички значај. Концентрације фидаксомицина у серуму су 2-3 пута више и код особа са хроничном хепатичком цирозом.

Пол, телесна тежина и раса не утичу на серумске концентрације фидаксомицина.

Алтернативне терапијске опције – медицинске предности и мане

У претходном периоду, орална примена метронидазола је сматрана еквивалентном са оралном применом ванкомицина у лечењу свих форми дијареје изазване са *Clostridium-om difficile*. Међутим, од 2000-те године наовамо, појавио се нови, хипервирулентни сој *Clostridium-a difficile*, означен као NAP1/BI/027, у чијем лечењу ванкомицин показује већу ефикасност од метронидазола. Карактеристике овог хипервирулентног соја су следеће: резистенција на флуорохинолонске антибиотике, излучивање додатног бинарног токсина (поред токсина А и Б) који подсећа на јотатоксин *Clostridium perfringens-a*, излучивање веће количине токсина А и Б од осталих сојева и изазивање тешке клиничке слике (15). Када су упоређивани ефекти метронидазола и ванкомицина у лечењу дијареје изазване са *Clostridium-om difficile* после 2000-те године, проценат клиничког излечења са метронидазолом је био око 76%, а са ванкомицином 97% (16,17). Зато се сада препоручује прво терапија метронидазолом, посебно код лакших и умерених форми болести, па ако пацијент не одговори повољно на метронидазол, примењује се терапија ванкомицином (18,19,20). Дакле, метронидазол је терапија прве линије, а ванкомицин терапија друге линије (15).

Ванкомицин дуго није имао алтернативан лек, који би могао са истом ефикасношћу да делује на већину сојева *Clostridium-a difficile*. Пре неколико година је

синтетисан фидаксомицин, који је у више клиничких студија показао исти или бољи ефекат од ванкомицина.

У студији на 629 пацијената са колитисом изазваним *Clostridium-ом difficile* (13), код којих су токсини били позитивни у столицама, упоређени су ефекти фидаксомицина (200 милиграма два пута дневно, 10 дана, орално) и ванкомицина (125 милиграма четири пута дневно, орално, 10 дана). Фидаксомицин је довео до клиничког излечења код 88.2% пацијената, а ванкомицин код 85.8%. Рецидив инфекције је имало свега 15.4% пацијената у групи која је примала фидаксомицин, и чак 25.3% пацијената на ванкомицину (21). Није било разлике у појави нежељених дејстава.

Фидаксомицин се посебно показао ефикаснијим од ванкомицина у лечењу дијареје изазване *Clostridium-ом difficile* код пацијената који морају да наставе да примају антибиотике због основне болести. Подаци из чак три студије друге фазе са фидаксомицином и ванкомицином говоре да фидаксомицин (200 милиграма два пута дневно, 10 дана, орално) доводи до клиничког излечења код 90.0% таквих пацијената, док ванкомицин (125 милиграма четири пута дневно, орално, 10 дана) доводи до излечења код 79.4%. Процент рецидива инфекције је 16.9% са фидаксомицином и 29.2% са ванкомицином (22).

Сматра се да је један од разлога повољнијег дејства фидаксомицина његов пост-антибиотски ефекат, који дуже траје него код ванкомицина. Интересантно је да и фидаксомицин, и његов активни метаболит ОР-1118 имају пост-антибиотски ефекат. Код клиничких изолата *Clostridium-adifficile*, постантибиотски ефекат фидаксомицина траје 5.5 сати, док пост-антибиотски ефекат ванкомицина траје свега 1.5 сати (23).

У мултицентричној, двоструко слепој, рандомизираној клиничкој студији на 535 пацијената са дијарејом изазваном *Clostridium-ом difficile* (токсин-позитивни пацијенти) орално примењен фидаксомицин (200 милиграма два пута дневно, 10 дана) је довео до клиничког излечења код 91.7% пацијената, док је ванкомицин то учинио код 90.6%. У подгрупи пацијената који су истовремено са терапијом колитиса наставили да примају системске антибиотике, фидаксомицин је довео до излечења код 90.2%, а ванкомицин код свега 73.3% пацијената (24).

Добра страна терапије фидаксомицином је да она ређе доводи до појаве ванкомицин резистентних ентерокока (у 7% пацијената, напрема 31% после примене ванкомицина) и кандидијазе у гастроинтестиналном тракту (у 19% пацијената, напрема 29% после примене ванкомицина) (25).

Клиничка студија на 89 пацијената са колитисом изазваним *Clostridium-ом difficile* је показала да фидаксомицин не доводи до супресије микроорганизама из групе *Bacteroides/Prevotella*, док бактерије *Clostridium coccoides* и *Clostridium leptum* само привремено супримира, за разлику од ванкомицина. Поред тога, до рецидива колитиса је дошло код 23% пацијената који су примали ванкомицин, и код свега 11% пацијената који су примали фидаксомицин (26).

Фидаксомицин је ефикаснији од ванкомицина и у лечењу пацијената са рецидивантним колитисом изазваним *Clostridium-ом difficile*. Клиничка студија на 128 пацијената са рецидивантним колитисом је лечена фидаксомицином или ванкомицином. У обе групе проценат клиничког излечења је био већи од 90%, али је до поновног рецидива дошло код само 19.7% пацијената лечених фидаксомицином, и код 35.5% пацијената лечених ванкомицином (27).

С обзиром да рецидиви колитиса изазваног са *Clostridium difficile* носе велике трошкове и смртност, примена антибиотика какав је фидаксомицин би потенцијално довела до смањења смртности, а можда и трошкова, посебно у подгрупи пацијената са блажом болешћу (28). Међутим, то је немогуће проценити без одговарајуће фармакоекономске студије, пошто је цена третмана фидаксомицином као новим, оригиналним леком под патентном заштитом, изузетно висока: око 2800 америчких долара по пацијенту (29). У бази публикованих радова Медлајн за сада још нема фармакоекономских студија фидаксомицина, тако да питање његове фармакоекономске исплативости *остаје отворено*.

Фидаксомицин у Србији још увек није регистрован (30), с обзиром да је добио дозволу за коришћење у Сједињеним Америчким Државама тек у априлу 2011. године, али се његова регистрација може очекивати и код нас за најдаље две године. Тада ће се поставити питање да ли Републички фонд за здравствено осигурање треба да сноси трошкове примене фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile*

или не, с обзиром на његов однос трошкова и ефикасности. Ова докторска дисертација треба да одговори на то питање, ***и упореди трошкове и ефикасност фидаксомицина и до сада најефикасније алтернативе ванкомицина у лечењу колитиса изазваног са Clostridium difficile.***

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

А. ЦИЉ

Циљ ове докторске дисертације је био да покаже да ли је са аспекта односа трошкова и ефикасности оправдано финансирање коришћења фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног *Clostridium-om difficile* од стране фонда здравственог осигурања у Србији.

Б. ХИПОТЕЗЕ

1. Фидаксомицин има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium difficile* него ванкомицин.
2. Трошкови лечења колитиса изазваног са *Clostridium difficile* фидаксомицином у Србији по једном спашеном животу не прелазе цену коју земља са горње-средњим приходом по глави становника (између 3976 и 12275 америчких долара бруто националног дохотка по глави становника) може да плати (1-3 x бруто национални доходак по глави становника)(31)
3. Трошкови лечења колитиса изазваног са *Clostridium difficile* фидаксомицином у Србији по једној избегнутој субтоталној колектомији не прелазе цену коју земља са горње-средњим приходом по глави становника (између 3976 и 12275 америчких долара бруто националног дохотка по глави становника) може да плати (1-3 x бруто национални доходак по глави становника)

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

A. ВРСТА СТУДИЈЕ

Ова студија спада у групу фармакоекономских модела Марковљевог типа. Марковљев модел има широку употребу у науци, јер се заснива на смењивању одређеног броја циклуса кроз које пролази пацијент који је на одређеној терапији (32). У сваком од циклуса, пацијент може бити у одређеном броју дефинисаних стања, са одговарајућом вероватноћом. Такође, прелазак из једног у друго стање има одговарајућу вероватноћу. Ако се сваком стању додели одговарајућа вредност (трошкови и ефекат), онда се Марковљевим моделом може са добром прецизношћу предвидети висина трошкова и ефеката после реализације свих циклуса, тј. може се симулирати ситуација из стварности. Укупни трошкови за јединку се израчунавају по формули:

$$C = c_0 + \sum_{(t=1 \text{ до } T)} \pi_t * c' / (1 + \delta_c)^{t-1}$$

где је c_0 почетни трошак, T број циклуса, π_t линијски вектор који представља дистрибуцију вероватноће на почетку, δ_c дисконтна стопа за трошкове у будућности а c' инкрементациони трошак. Укупни ефекат се израчунава по сличној формули :

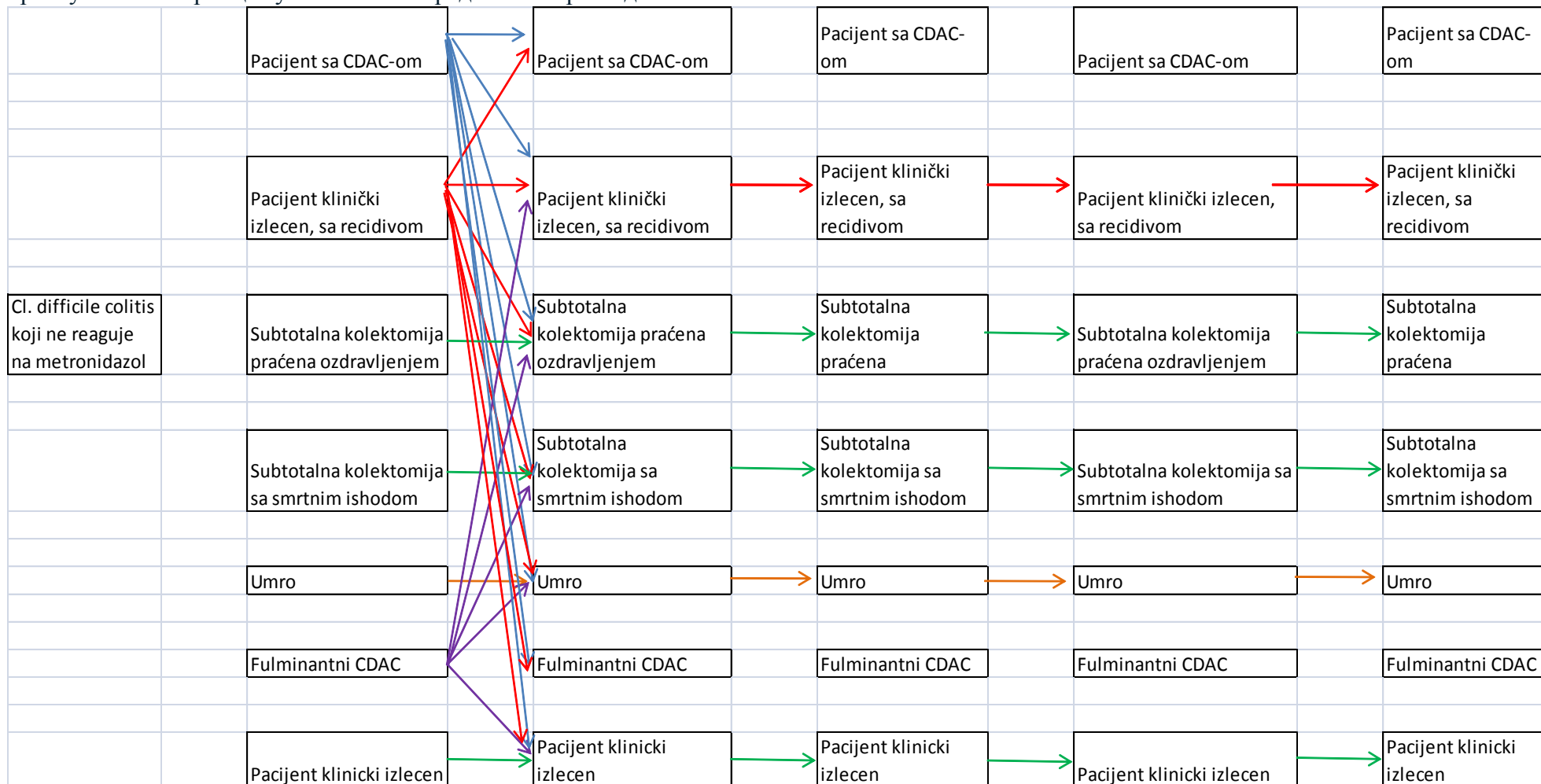
$$E = \sum_{(t=1 \text{ до } T)} \pi_t * b' / (1 + \delta_b)^{t-1}$$

где је δ_b дисконтна стопа за ефекат, b' инкрементациони ефекат.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Модел ће бити конструисан за лечење пацијената са колитисом изазваним *Clostridium-om difficile* који су у првом акту били лечени метронидазолом, али није дошло до излечења. Биће конструисане две опције лечења које се упоређују: 10 дана терапије фидаксомицином, 200 мг на 12 сати, орално, и 10 дана терапије ванкомицином, 125 мг на 6 сати, орално, сходно водичима добре праксе у лечењу *Clostridium difficile* колитиса (33). Модел ће имати 6 циклуса у трајању од 15 дана сваки, који одговарају терапијским периодима. С обзиром да се целокупан модел одвија у периоду од око 3 месеца, неће бити примењено дисконтовање трошкова и ефеката. Студија ће бити рађена из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање Србије.

Слика 2. Структура модела са дефинисаним стањима и бројем циклуса. Једна колона представља један циклус. Стања су дефинисана у правоугаонцима. Стрелице између правоугаоника указују на могуће преласке пацијента из одређеног стања у друга стања. Код неких правоугаоника стрелице су изостављене ради боље прегледности слике.



В. УЗОРКОВАЊЕ

Пошто се модел конструише, биће спроведена симулација модела по кохортном принципу. Студијска кохорта ће се састојати од 1000 одраслих виртуелних пацијената са колитисом изазваним *Clostridium-om difficile*, који није реаговао на примену метронидазола, тако да ће и трошкови и ефекти бити израчунати на 1000 пацијената.

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Ефекти терапије у моделу ће бити изражени кроз (1) број спашених живота и (2) број спречених субтоталних колектомија.

У трошкове терапије ће бити урачунати само директни медицински трошкови, који обухватају трошкове набавке лекова, трошкове боравка у болници, трошкове лабораторијских анализа и трошкове хируршких интервенција. Обим утрошених ресурса ће бити прорачунат на основу препорука водича добре праксе за лечење *Clostridium difficile* колитиса и већ спроведених студија трошкова (34,35). Цене здравствених услуга ће бити преузете из тарифне књиге РФЗО-а, а цене лекова из Листе лекова РФЗО-а и из изјава произвођача фидаксомицина (36,29).

Транзиционе вероватноће ће бити преузете из публикованих контролираних клиничких студија *Clostridium difficile* колитиса (37).

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Најважнији исход ове студије јесу трошкови по једном спасеном животу; пошто се ради о континуалној варијабли, величина узорка ће се одређивати према Студентовом Т-тесту. Уколико је очекивана разлика између група у трошковима по спасеном животу око 50 милиона динара, а стандардна девијација мерења трошкова 25 милиона динара, уз очекивану снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа $\alpha = 0.05$, може се израчунати уз помоћ софтвера Г-пауер (38,39) да је потребно најмање 6 виртуелних пацијената по групи. Пошто ће се у овој тези користити 1000 виртуелних пацијената по групи, студија ће имати знатно већу снагу од минималне планиране снаге од 80%.

Љ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Када се модел активира, тј. изврши симулација, он генерише резултате за виртуелне пацијенте, чијом обрадом се добија процена инкременталног односа трошкови/ефекат, за једну терапијску алтернативу у односу на другу. За добијене инкременталне односе из сваког корака симулације биће урађена дескриптивна статистика, са средњим вредностима и стандардним девијацијама. Разлике у трошковима по спашеном животу и по избегнутој субтоталној колектомији између кохорте лечене фидаксомицином и кохорте лечене ванкомицином ће бити испитане Студентовим Т-тестом за велике независне групе. Гранична вредност вероватноће нулте хипотезе за процену значајности разлике ће бити постављена на 0.05.

РЕЗУЛТАТИ

Трошкови лечења дијареје изазване *Clostridium-ом difficile* су израчунати на основу процене просечних потреба за коришћењем здравствених услуга по пацијенту на основу препорука водича добре праксе који су усвојени од стране међународних стручних тела (33,40,41,43,43,44). Број утрошених здравствених услуга по циклусу модела, као и укупан трошак по циклусу за пацијенте који су лечени фидаксомицином (укључујући и цену лека) је приказан у Табели 1. Број утрошених здравствених услуга по циклусу модела, као и укупан трошак по циклусу за пацијенте који су лечени ванкомицином (укључујући и цену лека) је приказан у Табели 2.

Транзициони матрикс коришћен у моделу за пацијенте са дијарејом изазваном *Clostridium-ом difficile* леченом фидаксомицином, који садржи вероватноће преласка из једног стања у друго је приказан у Табели 3. Транзициони матрикс коришћен у моделу за пацијенте са дијарејом изазваном *Clostridium-ом difficile* леченом ванкомицином, који садржи вероватноће преласка из једног стања у друго је приказан у Табели 3.

У транзиционом матриксу за фидаксомицин су по принципу инверзних вредности кумулативне густине бета дистрибуције вариране вредности процента рецидива после лечења прве епизоде колитиса изазваног *Clostridium-ом difficile* и вредности процента рецидива после друге и наредних епизода. Параметри ове дистрибуције коришћени у моделу су: алфа = 2, бета = 2, А = 0.1, Б = 0.15, бета дистрибуција = $RANDBETWEEN(25;75)/100$. У транзиционом матриксу за ванкомицин су по принципу инверзних вредности кумулативне густине бета дистрибуције вариране вредности процента рецидива после лечења прве епизоде колитиса изазваног *Clostridium-ом difficile* и вредности процента рецидива после друге и наредних епизода. Параметри ове дистрибуције коришћени у моделу су: алфа = 2, бета = 2, А = 0.2, Б = 0.26, бета дистрибуција = $RANDBETWEEN(25;75)/100$.

Табела 1. Број утрошених здравствених услуга по циклусу модела, као и укупан трошак по циклусу за пацијенте који су лечени фидаксомицином (укључујући и цену лека).

POTROŠNJA ZDRAVSTVENIH RESURSA	Enzimski imunoesej na toksine A i B u stolici.....	Fidaksomicin 200mg na 12 sati, tokom 10 dana...	Broj bolničkih dana obicne nege....x	Broj bolničkih dana intenzivne nege .x	10 dana x broj leukocita..6	10 dana x serumski nivo laktata	10 dana x serumski nivo kreatinina	Subtotalna kolektomija sa ileostomom ...	Kasnija ileorektoanasto moza	UKUPNO dinara
	1093.66din	2800 dolara	1386.66din	3396.48din	86.4 din	...2319.4 din	...2319.4 din	14155.54 din	18119.84 din	
Pacijent sa CDAC-om	1	1	25.8	0	1	1	1	0	0	263990.132
Pacijent klinički izlečen sa recidivom	1	1	25.8	0	1	1	1	0	0	263990.132
Subtotalna kolektomija praćena ozdravljenjem	1	1	0	24.7	1	1	1	1	1	344382.74
Subtotalna kolektomija sa smrtnim ishodom	1	1	0	24.7	1	1	1	1	0	326262.9
Umro	1	1	0	24.7	1	1	1	1	0	326262.9
Fulminantni CDAC	1	1	0	14.8	1	1	1	0	0	278482.208
Pacijent klinički izlečen	1	1	12.9	0	1	1	1	0	0	246102.218

Табела 2. Број утрошених здравствених услуга по циклусу модела, као и укупан трошак по циклусу за пацијенте који су лечени ванкомицином (укључујући и цену лека).

POTROŠNJA ZDRAVSTVENIH RESURSA	Enzimski imunoesej na toksine A i B u stolici.....	Vankomicin 125mg na 6 sati, tokom 10 dana...5840.0din	Broj bolnickih		10 dana x broj leukocita..6	10 dana x serumski nivo laktata ...2319.4 din	10 dana x serumski nivo kreatinina ...2319.4 din	Subtotalna kolektomija sa ileostomom ...14155.54 din	Kasnija ileorektoanasto moza 18119.84 din	UKUPNO
			nege....x	intenzivne nege .x						
Pacijent sa CDAC-om	1	1	25.8	0	1	1	1	0	0	48034.688
Pacijent klinički izlečen	1	1	25.8	0	1	1	1	0	0	48034.688
Subtotalna kolektomija praćena ozdravljenjem	1	1	0	24.7	1	1	1	1	1	128427.296
Subtotalna kolektomija sa smrtnim ishodom	1	1	0	24.7	1	1	1	1	0	110307.456
Umro	1	1	0	24.7	1	1	1	1	0	110307.456
Fulminantni CDAC	1	1	0	14.8	1	1	1	0	0	62526.764
Pacijent klinički izlečen	1	1	12.9	0	1	1	1	0	0	30146.774

Табела 3. Транзициони матрикс коришћен у моделу за пацијенте са дијарејом изазваном Clostridium-ом difficile леченом фидаксомицином.

				B				
	TRANZICIONI MATRIKS (iz A u B)	Pacijent sa CDAC- om	Pacijent klinički izlečen sa recidivo	Subtotalna kolektomija praćena ozdravljenjem	Subtotalna kolektomija sa smrtnim ishodom	Umro	Fulminan tni CDAC	Pacijent klinički izlečen
	Pacijent sa CDAC-om	0.07	0.13	0.00712	0.003996	0.027	0.018884	0.741522
	Pacijent klinički izlečen sa recidivom	0.07	0.119931	0.00712	0.003996	0.027	0.018884	0.753069
A	Subtotalna kolektomija praćena ozdravljenjem	0	0	1	0	0	0	0
	Subtotalna kolektomija sa smrtnim ishodom	0	0	0	1	0	0	0
	Umro	0	0	0	0	1	0	0
	Fulminantni CDAC	0	0.03325	0.25	0.25	0.25	0	0.21675
	Pacijent klinički izlečen	0	0	0	0	0	0	1

Табела 4. Транзициони матрикс коришћен у моделу за пацијенте са дијарејом изазваном Clostridium-ом difficile леченом ванкомицином.

				B				
	TRANZICIONI MATRIKS (iz A u B)	Pacijent sa CDAC- om	Pacijent klinički izlečen sa recidivo	Subtotalna kolektomija praćena ozdravljenjem	Subtotalna kolektomija sa smrtnim ishodom	Umro	Fulminan tni CDAC	Pacijent klinički izlečen
	Pacijent sa CDAC-om	0.07	0.220923	0.00712	0.003996	0.027	0.018884	0.652077
	Pacijent klinički izlečen sa recidivom	0.07	0.238639	0.00712	0.003996	0.027	0.018884	0.634361
A	Subtotalna kolektomija praćena ozdravljenjem	0	0	1	0	0	0	0
	Subtotalna kolektomija sa smrtnim ishodom	0	0	0	1	0	0	0
	Umro	0	0	0	0	1	0	0
	Fulminantni CDAC	0	0.03325	0.25	0.25	0.25	0	0.21675
	Pacijent klinički izlečen	0	0	0	0	0	0	1

По принципу инверзних вредности кумулативне густине бета дистрибуције у моделу су вариране вредности цене фидаксомицина за лечење колитиса изазваног Clostridium-ом difficile. Параметри ове дистрибуције коришћени у моделу су: алфа = 2, бета = 2, А = 200,000, Б = 260,000, бета дистрибуција = RANDBETWEEN (25;75)/100. Услед варијације наведених параметара према инверзним вредностима кумулативне густине бета дистрибуције, свака активација програма доводи до израчунавања нове вредности излазних параметара: **броја умрлих пацијената** од хипотетичке кохорте од 1000 пацијената са колитисом изазваним Clostridium-ом difficile, броја пацијената од хипотетичке кохорте од 1000 пацијената са колитисом изазваним Clostridium-ом difficile којима је морала бити урађена **тотална колектомија** и **укупни трошак** за лечење кохорте од 1000 пацијената током 6 циклуса кроз које пацијенти пролазе у моделу.

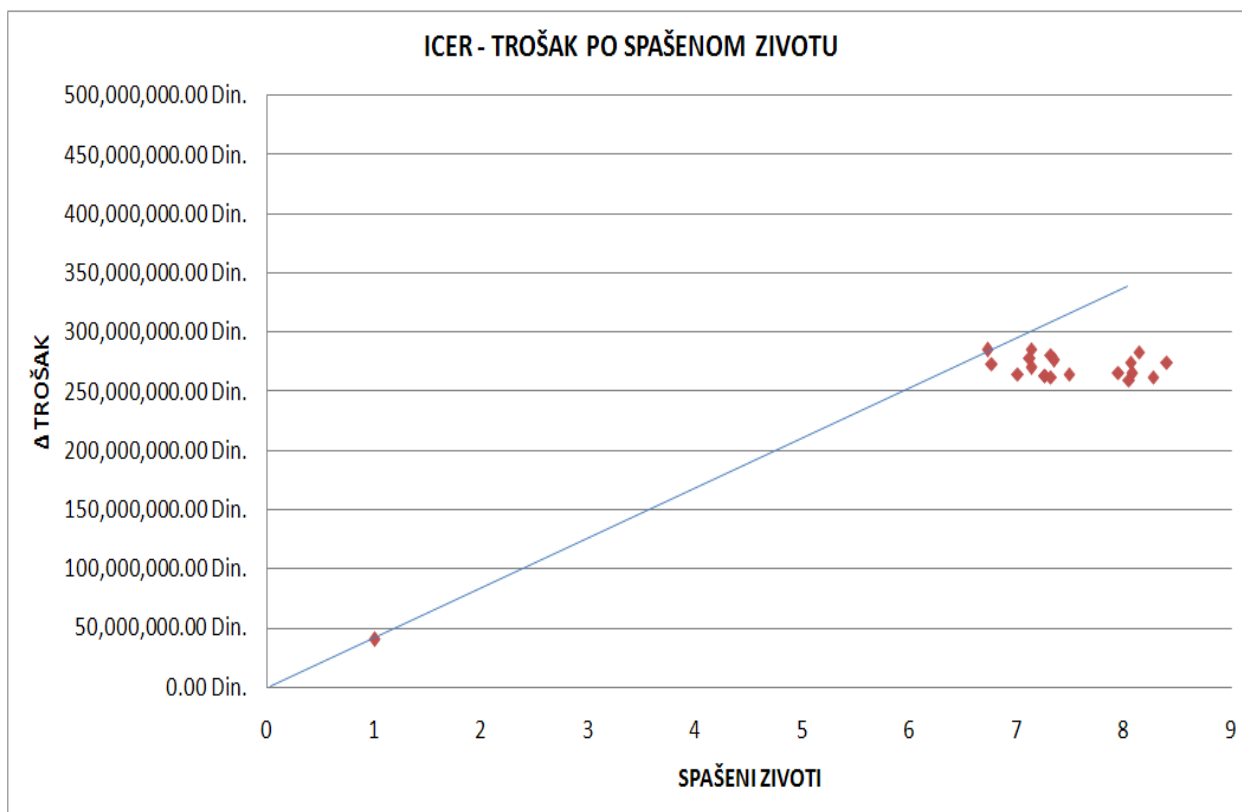
Симулација модела за 100 хипотетичких кохорти од по 1000 пацијената је дала следеће резултате: од хиљаду пацијената са колитисом изазваним Clostridium-ом difficile леченим *фидаксомицином*, умреће 50.2 ± 0.2 (95% CI), а тоталној колектомији ће бити подвргнуто 14.7 ± 0.04 (95% CI) пацијената. Укупни трошкови лечења за кохорту од 1000 пацијената су били $330,232,749.25 \pm 3,816,545.19$ (95% CI) динара. С друге стране, од хиљаду пацијената са колитисом изазваним Clostridium-ом difficile леченим *ванкомицином*, умреће 57.8 ± 0.2 (95% CI), а тоталној колектомији ће бити подвргнуто 16.9 ± 0.05 (95% CI) пацијената. Укупни трошкови лечења за кохорту од 1000 пацијената су били $58,826,431.14 \pm 244,207.35$ (95% CI) динара. Разлика између кохорти лечених фидаксомицином и ванкомицином је значајна у погледу трошкова ($T = 142.529$, $p = 0.000$), као и у погледу смртности ($T = -67.303$, $p = 0.000$) и броја тоталних колектомија ($T = -67.303$, $p = 0.000$).

Инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин указује да треба платити $36,092,951.31 \pm 956,719.68$ (95% CI) динара за један спашен живот, који би се добио применом фидаксомицина уместо ванкомицина. Инкрементални однос у погледу спашавања живота је приказан и графички, на слици 3.

Инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин такође указује да треба платити $124,455,232.90 \pm 4,296,592.73$ (95% CI) динара за једну избегнуту тоталну колектомију, што би се добило применом

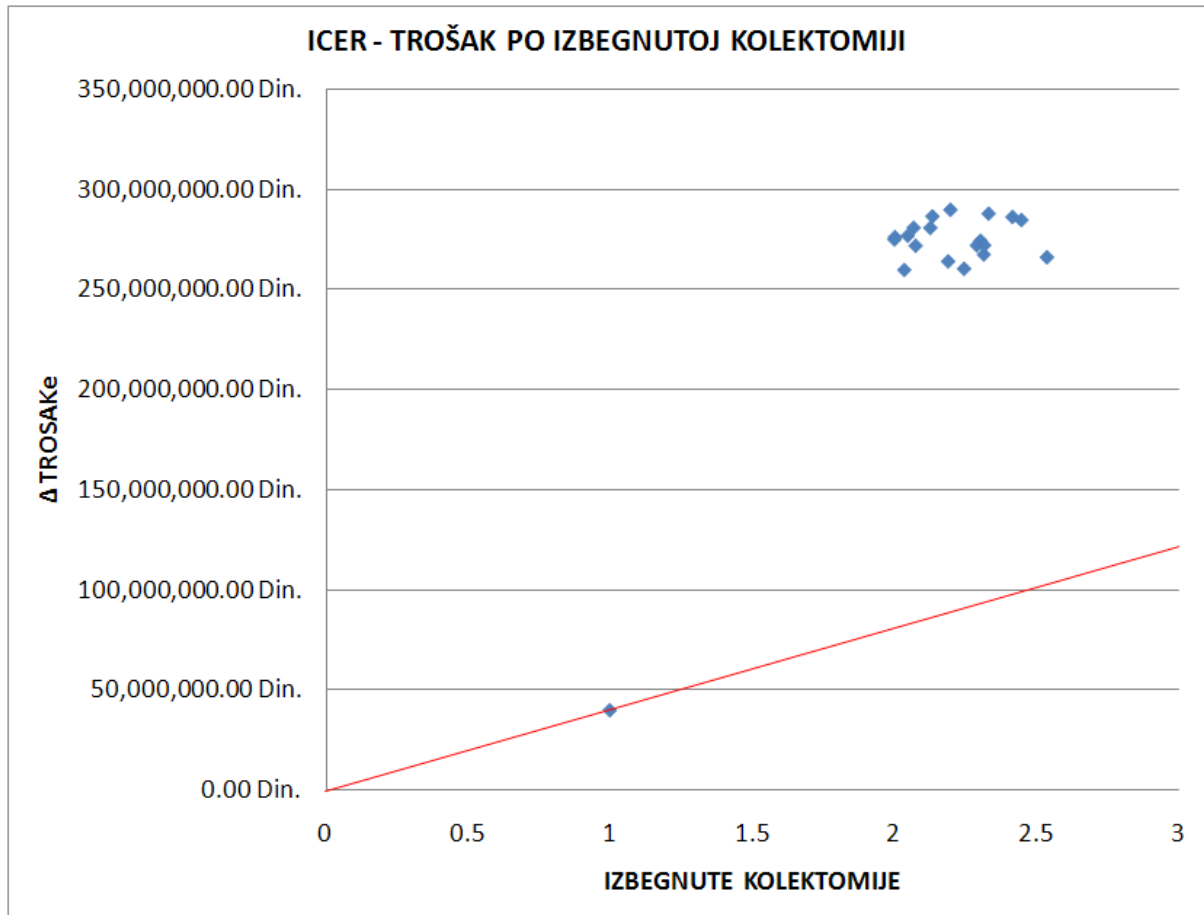
фидаксомицина уместо ванкомицина. Инкрементални однос у погледу избегавања тоталних колектомија је приказан и графички, на слици 4.

Слика 3. Инкрементални однос трошкова употребе фидаксомицина уместо ванкомицина у лечењу колитиса изазваног *Clostridium-om difficile*, у погледу смањења смртности.



Плава линија на графику: претпостављена воља да се плати у Републици Србији – 40 милиона динара за 1 добијен живот.

Слика 4. Инкрементални однос трошкова употребе фидаксомицина уместо ванкомицина у лечењу колитиса изазаваног *Clostridium-ом difficile*, у погледу избегавања тоталне колектомије.



Црвена линија на графику: претпостављена воља да се плати у Републици Србији – 40 милиона динара за 1 избегнуту тоталну колектомију.

АНАЛИЗА СЕНЗИТИВНОСТИ

Анализа сензитивности је детаљно објашњена у књизи Јанковића С. „Клиничка фармакологија“ (45): „Када се уради нека фармакоекономска студија, она донесе одређене закључке о исплативости примене неког лека, тј. о односу трошкова које носи његова примена и позитивних ефеката који се могу очекивати. Међутим, ма како добро

методолошки била изведена таква студија, њени резултати никако не могу бити **апсолутно** тачни, тј. они умногоме зависе од услова који су владали у самој студији, од избора пацијената, од тренутне цене лека на тржишту, од тренутне цене здравствених услуга, итд. Једном речју, резултати фармакокономских студија зависе од улазних вредности параметара које узимамо у обзир. Да бисмо знали у коликој мери можемо да се ослонимо на резултате неке фармакокономске студије, потребно је да варирамо улазне вредности параметара, и да пратимо да ли се те варијације одражавају на резултате. На пример, треба да испитамо шта ће се десити са резултатима, ако цену лека смањимо за 50%, и шта ће се десити са резултатима, ако цену лека повећамо за 50%. Ако се покаже да поменуто смањење или повећање цене лека не мења значајно резултате фармакокономске студије, онда се можемо поуздати у њих, и рећи да су довољно поуздани, тј. чврсти, када је у питању цена лека. Затим треба да проверимо како промене вредности других параметара утичу на резултате исте студије, све док их све не испитамо. Поступак испитивања величине промена резултата фармакокономске студије приликом промена вредности улазних параметара се назива анализа сензитивности.

Анализа сензитивности је у пракси математичка манипулација вредностима полазних параметара и стицање увида у евентуалне промене закључака које ове манипулације изазивају. Најчешће се у анализи сензитивности мењају вредности ефекта лека, учесталости нежељених дејстава тог лека, трошкови коришћених лекова и здравствених услуга, учесталост и трошкови хоспитализације, дисконтна стопа и трошкови дијагностичких процедура. *Распон* у коме се мења вредност параметара се одређује тако што се утврде горње и доње границе. Најчешће је распон од +50% до -50% од вредности параметра која је коришћена у студији, али он може бити другачији, и формирати се на основу претходног клиничког истраживања, на основу прегледа литературе или на основу мишљења оних који доносе одлуке и експерата за фармакономију. Резултати студије се поново израчунавају, користећи постављени опсег вредности варијабле. Резултати могу остати исти, али се може показати да је један лек повољнији у једним условима, а други лек у другим. Ако је могуће, треба одредити тачку у којој један лек постаје повољнији од другог, и проценити вероватноћу појаве те тзв. „**преломне**“ тачке. Понекада располажемо са статистичком дистрибуцијом могућих улазних вредности варијабле; тада треба користити 95%-тни

интервал поверења око средње вредности да би се дефинисао обим варирања вредности варијабле.

Постоје **четири** основне врсте анализе осетљивости: једноставна, праговна, анализа екстремних вредности и пробабилистичка анализа осетљивости. **Једноставна** анализа осетљивости се најчешће користи. Код ње се вредност једне или више варијабли мења у највероватнијем опсегу. Једноставна анализа осетљивости може бити *једнофакторска* (вредност једне варијабле се мења како би се проценио њен ефекат на резултате) или *вишефакторска* (истовремено се мењају вредности више варијабли и прати њихов ефекат на резултате). Једноставна анализа осетљивости се назива још и „анализа сценарија“.

Праговна анализа (енгл. threshold analysis) је заправо модификација једнофакторске анализе осетљивости. Код ње се вредност једне варијабле мења све док алтернативни лек постане једнак по исходу повољнијем леку. Одређује се тачка где се мења избор повољнијег третмана (енгл. "breakeven analysis"). Праговна анализа се може спровести само на параметрима који имају континуалне вредности. **Анализа екстремних вредности** подразумева коришћење екстремних вредности варијабли у разумном опсегу. Горње и доње вредности указују на најбољи и најгори сценарио. Анализа екстремних вредности је добар метод, под условом да је добро познат опсег могућих вредности улазних варијабли. **Пробабилистичка** анализа сензитивности захтева да се прво утврди опсег вредности неког параметра и врста дистрибуције конкретних вредности тог параметра. Затим се користи Монте Карло метод симулације стварних услова, тако што се по случајном принципу додељују вредности параметра из утврђеног опсега великом броју хипотетичких пацијената, и за сваког израчуна вредност исхода. Када се добију вредности исхода за све хипотетичке пацијенте, онда се одређује средња вредности исхода са границама поверења. Предност пробабилистичке анализе је у томе што се може фокусирати на оно што је непознато код параметара; то је посебно важно за оне који доносе одлуке о финансирању овог или оног лека. Пробабилистичка анализа је математички веома захтевна, па се ради само уз помоћ посебног софтвера.“

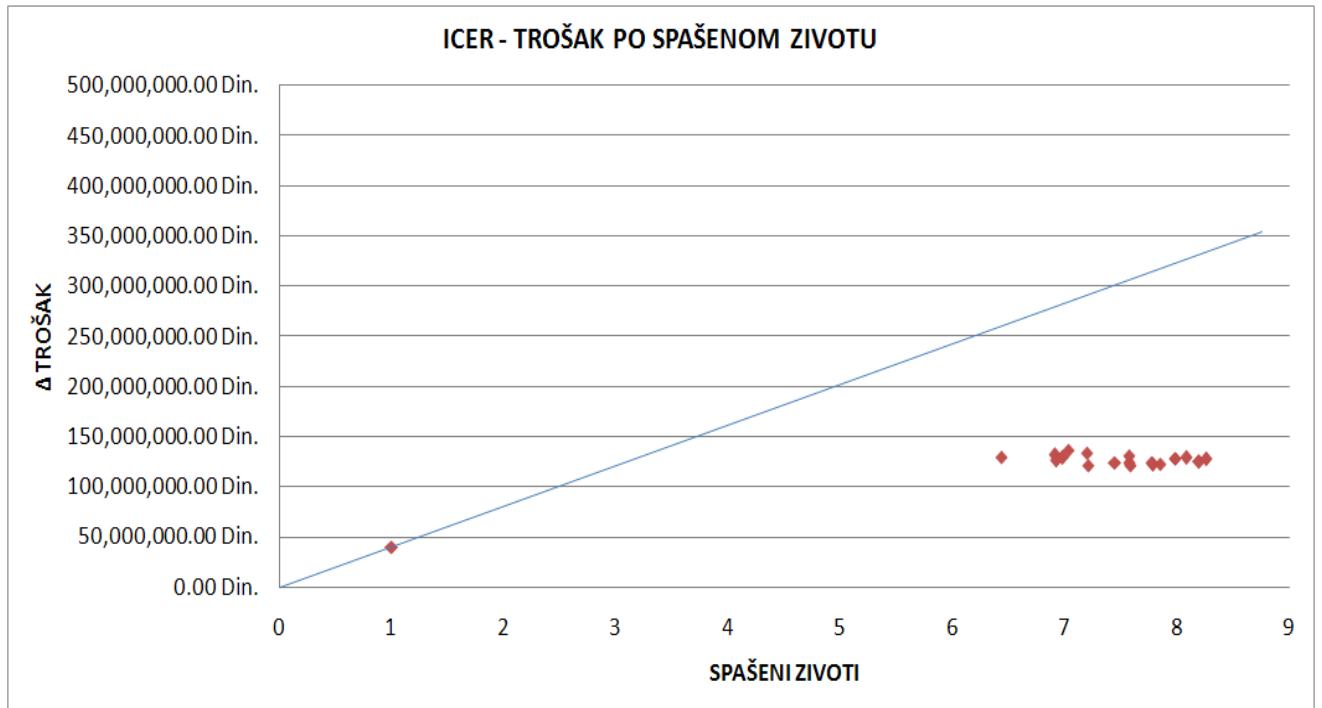
У овом реду је урађена једнофакторска анализа сензитивности, код које је вариран једини параметар за кога се може очекивати значајна промена: цена фидаксомицина. Наиме, као иновативни лек, фидаксомицин има изузетно високу цену,

за коју се може очекивати смањење у будуће периоду, нарочито после губитка патентне заштите и појаве генеричких препарата на тржишту. Зато је у овој анализи сензитивности варирана само цена фидаксомицина у једном смеру – смањење за 50%.

После смањења цене фидаксомицина за 50%, инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин указује да треба платити $17,790,271.26 \pm 560,111.35$ (95% CI) динара за један спашен живот, који би се добио применом фидаксомицина уместо ванкомицина. Инкрементални однос у погледу спашавања живота са нижом ценом фидаксомицина је приказан и графички, на слици 5.

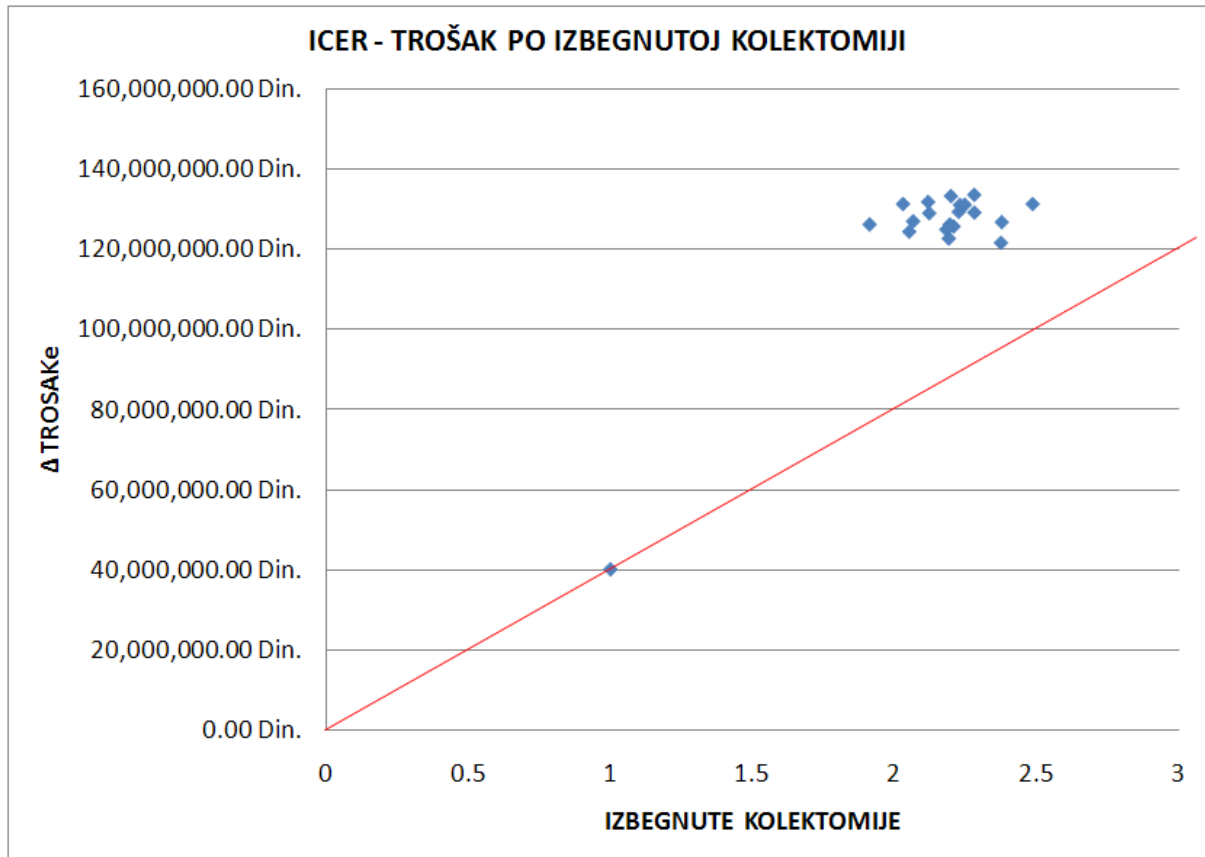
После смањења цене фидаксомицина за 50%, инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин такође указује да треба платити $57,836,478.09 \pm 1,876,462.29$ (95% CI) динара за једну избегнуту тоталну колектомију, што би се добило применом фидаксомицина уместо ванкомицина. Инкрементални однос у погледу избегавања тоталних колектомија са нижом ценом фидаксомицина је приказан и графички, на слици 6.

Слика 5. Анализа сензитивности инкременталног односа трошкова употребе фидаксомицина уместо ванкомицина у лечењу колитиса изазаваног Clostridium-ом difficile, у погледу смањења смртности, када је цена фидаксомицина снижена за 50%.



Плава линија на графику: претпостављена воља да се плати у Републици Србији – 40 милиона динара за 1 добијен живот.

Слика 6. Анализа сензитивности инкременталног односа трошкова употребе фидаксомицина уместо ванкомицина у лечењу колитиса изазваног *Clostridium-om difficile*, у погледу избегавања тоталних колектомија, када је цена фидаксомицина снижена за 50%.



Црвена линија на графику: претпостављена воља да се плати у Републици Србији – 40 милиона динара за 1 избегнуту тоталну колектомију.

ДИСКУСИЈА

Фидаксомицин је први антибиотик који је регистрован за лечење дијареје изазване *Clostridium-ом difficile* после периода од 20 година, у коме су били коришћени само метронидазол и ванкомицин. До сада је у медицинској литератури објављено мање од 80 публикација у којима се фидаксомицин помиње, а од тих публикација ниједна није фармакокономска студија (46). Све до сада спроведене клиничке студије су показале да је ефикасност фидаксомицина у погледу клиничког излечења пацијената са дијарејом изазваном *Clostridium-ом difficile* углавном иста као ефикасност ванкомицина (сем код подгрупе пацијената који морају наставити да примају системске антибиотике, где је фидаксомицин ефикаснији од ванкомицина), али да је проценат рецидива колитиса значајно мањи. У погледу нежељених дејстава, фидаксомицин такође не одступа значајно од ванкомицина (после оралне примене). Највећа „мана“ фидаксомицина је његова висока цена, која се креће око 2800 америчких долара по једној терапијској кури од 10 дана (200 мг на 12 сати).

С обзиром на супериорност фидаксомицина над ванкомицином у лечењу дијареје изазване *Clostridium-ом difficile* (47), велика препрека његовој широј употреби у пракси свуда у свету, па и у Србији, је висока цена. Пошто патентна заштита за фидаксомицин (носилац је Оптимер, С.А.Д.) истиче тек 2027. године, нема већих изгледа да ће његова цена до тог доба бити нижа него што је данас (48). Јасно је да ће лечење фидаксомицином у свим земљама света бити скупље од лечења ванкомицином, с обзиром на малу разлику у ефикасности (49), тако да се оправдање за његово коришћење може наћи само у смањењу најтежих последица рецидива инфекција са *Clostridium-ом difficile*: смртних исхода и броја тоталних колектомија. Такође, како се фидаксомицин и ванкомицин користе у краткотрајном терапијском режиму (10 дана), а и опоравак болесника наступа брзо, бесмислено је говорити о квалитету живота код лечења дијареје изазване са *Clostridium-ом difficile*; зато се и ефекат ових лекова не може упоређивати преко утицаја на квалитет живота, већ само преко смањења смртности и компликација које захтевају тоталну колектомију.

Посебан проблем у доказивању фармакокономске оправданости примене скупих лекова какав је фидаксомицин у Републици Србији настаје због нереално ниских цена здравствених услуга које признаје Републички фонд за здравствено осигурање (35). Ове цене су вишеструко ниже од реалних, економских цена у развијеним земљама. На пример, један болнички дан у интензивној нези у Србији не

кошта више од 6000 динара, тј. око 60 америчких долара, док је процечна цена у Сједињеним америчким државама између 3100 и 10800 долара (50); дакле, цена у Србији је око 100 пута нижа. Због ових не-економских цена, и за не тако скупе лекове је тешко доказати исплативост у Србији, као што су показале претходне фармакокономске студије у нашој земљи (51,52,53). Ипак, ако лек јасно доводи до смањења смртности или мутилантих хируршких интервенција, чак и са таквим ниским ценама здравствених услуга може се указати на фармакокономску оправданост примене неког лека.

У овој тези је показано помоћу математичког модела да фидаксомицин јасно смањује смртност пацијената (за 7.6 промила) и број урађених тоталних колектомија (за 2.2 промила). Када се одреди инкрементални однос трошкова и ових ефеката (ИОТЕ), види се да за један спасен живот због употребе фидаксомицина а не ванкомицина треба платити око 36 милиона динара, а за једну избегнуту тоталну колектомију око 124 милиона динара. Пошто Србија по класификацији Светске банке спада у земље са горње-средњим приходом по глави становника (између 3976 и 12275 америчких долара бруто националног дохотка по глави становника, тј. по курсу од 7.8.2012. године 1 амерички долар = 95.4188 динара, то је између 379,385.15 и 1,171,265.77 динара) са својим бруто националним дохотком по глави становника од 5680 америчких долара (54), тј. по курсу од 7.8.2012. године 541,978.78 динара (55), требало би да је Републички фонд здравственог осигурања спреман да плати најмање 2 бруто дохотка по години добијеног живота, тј. око 1,000.000 динара. Ако узмемо да ће у просеку особа која преживи колитис изазван са *Clostridium-om difficile* живети надаље 40 година, то значи да би Републички фонд здравственог осигурања требало да буде спреман да плати до 40 милиона динара по добијеном животу. С обзиром да су трошкови лечења колитиса изазваног са *Clostridium difficile* фидаксомицином у Србији по једном спасеном животу око 36 милиона динара, они не прелазе цену коју Републички фонд здравственог осигурања може да плати (1-3 x бруто национални доходак по глави становника). С друге стране, трошкови по једној избегнутој колектомији су знатно виши од 40 милиона динара, што не може говорити у прилог исплативости примене фидаксомицина за лечење колитиса изазваног са *Clostridium difficile*.

Урађена анализа сензитивности, која је претпоставила смањење цене фидаксомицина за 50%, није значајно променила закључке ове фармакокономске

анализе. Трошкови примене фидаксомицина по спашеном животу су сада још мањи (око 17 милиона динара), а трошкови по избегнутој колектомији се приближавају граници коју је фонд осигурања спреман да плати, али је ипак не прелазе.

Из резултата ове студије јасно је да се фидаксомицин може сврстати у фармакоекономски оправдане терапијске алтернативе, када је у питању колитис изазван са *Clostridium-ом difficile*. Мада у студији није посебно обрађен тај аспект, с обзиром да у лечењу пацијената са колитисом који морају да наставе са применом системских антибиотика фидаксомицин има значајно већу ефикасност од ванкомицина, а не само смањену стопу рецидива (56,57,58,59,60), вероватно би ограничење примене фидаксомицина само на пацијенте са рецидивантним колитисом изазваним са *Clostridium-ом difficile* који морају да наставе примену системских антибиотика довело до још веће фармакоекономске исплативости тог лека. Републички фонд за здравствено осигурање би могао да започне финансирање овог лека за ову подгрупу болесника, а да потом, како услови дозвољавају, прошири финансирање и на остале пацијенте са колитисом изазваним са *Clostridium-ом difficile*.

С обзиром да је овом студијом показан повољан однос трошкова и ефеката за фидаксомицин у Србији, он би био далеко повољнији уколико би се у Србији увеле економске цене здравствених услуга. Пошто је увођење економских цена неминовност у свим државама које су прешле на тржишну економију, а Србија као земља у социоекономској транзицији тежи ка том циљу, увођење економских цена здравствених услуга у Србији је готово извесно у будућности. Тада би примена фидаксомицина спашавала животе и спречавала тоталне колектомије по далеко нижој цени него што је то случај данас, што је још један аргумент у корист доношења одлуке Републичког фонда здравственог осигурања да почне са финансирањем фидаксомицина за лечење колитиса изазваног са *Clostridium-ом difficile*.

ЗАКЉУЧЦИ

- Фидаксомицин има фармакоекономски прихватљив однос трошкова и ефеката у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium-ом difficile*, када се упореди са ванкомицином;
- Трошкови примене фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium-ом difficile* по једном добијеном животу су испод горње границе износа који је Републички фонд за здравствено осигурање спреман да плати;
- Трошкови примене фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium-ом difficile* по једној избегнутој тоталној колектомији су изнад горње границе износа који је Републички фонд за здравствено осигурање спреман да плати;
- Однос трошкова и ефеката примене фидаксомицина у лечењу колитиса изазваног са *Clostridium-ом difficile* је најбољи код пацијената са рецидивом колитиса, који морају да наставе да примају системске антибиотике;
- Са увођењем економских цена здравствених услуга у Републици Србији однос трошкова и ефеката фидаксомицина ће постати још повољнији.
- Смањење цене фидаксомицина за 50% не мења значајно закључке ове фармакоекономске анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* - more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-40.
2. Cloud J, Noddin L, Pressman A, Hu M, Kelly C. *Clostridium difficile* strain NAP-1 is not associated with severe disease in a non-epidemic setting. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:868-73.
3. Maroo S, LaMont JT. Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2006;130:1311-6.
4. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-90.
5. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390–402.
6. Poxton IR. *Clostridium difficile*. *Journal of Medical Microbiology* 2005; 54: 97-100.
7. Schroeder MS. *Clostridium difficile* – associated diarrhea. *Am Fam Phys* 2005; 71(5): 921 – 8.
8. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
9. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.
10. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res* 2010; 131: 487-99.
11. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2716-9.
12. Morrow T. Fewer recurrent infections of *C. difficile* seen with fidaxomicin. This new class of antibiotic—the macrocycles—has a greater sustained response against re-infection than vancomycin. *Manag Care* 2011;20:49-50.
13. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
14. Dificlir 200 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Astellas Pharma Ltd, Electronic medicines compendium. Text revision: 1.3.2012. Dostupno

na:

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26536/SPC/DIFICLIR+200+mg+film-coated+tablets/#COMPOSITION>, Poslednji put posećeno 3.8.2012.

15. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol 2009; 15(13): 1554-80.
16. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45: 302-307.
17. Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of Clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect Dis 2008; 47: 56-62.
18. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1769-1775.
19. Fernandez A, Anand G, Friedenber F. Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile associated disease. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 414-418.
20. Kyne L, Kelly CP. Recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Gut 2001; 49: 152-153.
21. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, Wilt TJ. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011; 155(12): 839-47.
22. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, Shue YK, Louie TJ, Gorbach SL. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis. 2011 Sep; 53(5): 440-7. Erratum in: Clin Infect Dis 2011; 53(12): 1312.
23. Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against Clostridium difficile. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(9): 4427-9.
24. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin

- for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12(4):281-9.
25. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and *Candida* Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S121-6.
26. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, Krulicki W. Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S132-42.
27. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S154-61.
28. Pakyz A, Carroll NV, Harpe SE, Oinonen M, Polk RE. Economic impact of *Clostridium difficile* infection in a multihospital cohort of academic health centers. *Pharmacotherapy* 2011;31:546-51.
29. Keith Darce. New Optimer drug will cost more but work better than competition. Signon San Diego, dostupno na: <http://www.signonsandiego.com/news/2011/may/31/new-optimer-drug-cost-more-work-better-competition/>; последњи put веб страница је посећена 12.12.2011.
30. Листа регистрованих лекова. Агенција за лекове и медицинска средства Републике Србије. Доступно на: http://www.alims.gov.rs/cir/lekovi/lekovi_pretraga.php, последњи put посећено 6.8.2012.
31. How we classify countries. The World Bank. Dostupno na: <http://data.worldbank.org/about/country-classifications>, poslednji put posećena veb stranica 12.12.2011.
32. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. 1st edition, Lippincott Williams & Willkins and Wolters Kluwer, Baltimore and Philadelphia, 2009.
33. AC Cheng, JK Ferguson, MJ Richards, JM Robson, Gwendolyn L Gilbert, McGregor A, S Roberts, TM Korman and TV Riley. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *MJA* 2011; 194: 353–358.

34. Elixhauser A. (AHRQ), Jhung MA. (Centers for Disease Control and Prevention). Clostridium Difficile-Associated Disease in U.S. Hospitals, 1993–2005. HCUP Statistical Brief #50. April 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD., доступно на веб страници: <http://www.hcupus.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb50.pdf>, последњи пут посећено 12.12.2011.
35. Tarifna knjiga RZZOa, 2011
36. Правилник о Листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања. Службени гласник РС бр. 1/2012.
37. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 2008;70:298-304.
38. Cunningham, J.B., McCrum-Gardner, E. Power, effect and sample size using GPower: practical issues for researchers and members of research ethics committees. Evidence Based Midwifery 2007;5: 132-136.
39. Erdfelder, E., Faul, F., & Buchner, A. GPOWER: A general power analysis program. Behavior Research Methods, Instruments & Computers 1996;28: 1-11.
40. Khan A, Raza S, Batul SA, Khan M, Aksoy T, Baig MA, Berger BJ. The Evolution of Clostridium difficile Infection in Cancer Patients: Epidemiology, Pathophysiology, and Guidelines for Prevention and Management. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2012;7(2):157-70.
41. Dubberke E. Strategies for prevention of Clostridium difficile infection. J Hosp Med 2012;7 Suppl 3:S14-7.
42. Japanese Society of Chemotherapy Committee on guidelines for treatment of anaerobic infections; Japanese Association for Anaerobic Infection Research. Chapter 2-12-7. Anaerobic infections (individual fields): antibiotic-associated diarrhea and enterocolitis. J Infect Chemother 2011;17 Suppl 1:137-9.
43. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother 2011;66(9):2168-74.
44. Kincaid SE. Clostridium difficile-associated disease: impact of the updated SHEA/IDSA guidelines. Consult Pharm 2010;25(12):834-6.

45. Јанковић СМ. Клиничка фармакологија. 1. издање, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, 2012.
46. Lancaster JW, Matthews SJ. Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against *Clostridium difficile* infections. *Clin Ther* 2012;34(1):1-13.
47. Hardesty JS, Juang P. Fidaxomicin: a macrocyclic antibiotic for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy* 2011;31(9):877-86.
48. Anonymous. Biocon's drug development partner Optimer receives US patent for Fidaxomicin. *The Economic Times*. March the 18th, 2011. Dostupno na: http://articles.economictimes.indiatimes.com/2011-03-18/news/29141902_1_generic-drug-biocon-patent-protection , poslednji put posećeno 8.8.2012.
49. Morrow T. Fewer recurrent infections of *C. difficile* seen with fidaxomicin. This new class of antibiotic--the macrocycles--has a greater sustained response against re-infection than vancomycin. *Manag Care* 2011;20(7):49-50.
50. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33(6):1266-71.
51. Јанковић СМ. Основе клиничке фармације. Медицински факултет, Крагујевац, 2010, 152 стране.
52. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, Jovanović S. Costs of rheumatoid arthritis in a Balkan country (Serbia). *East European Politics and Societies* 2009; 23: 135-8.
53. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, Tesić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, Mihajlović I, Biorac N, Borlja J, Vucković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(7):556-62.
54. Serbia. The World Bank. Dostupno na: <http://data.worldbank.org/country/serbia>, poslednji put pristupljeno sajtu 7.8.2012.
55. Курсна листа на дан 7.8.2012. Народна Банка Републике Србије. Доступно на: <http://www.nbs.rs/internet/cirilica/scripts/ondate.html>, последњи пут сајт посећен 7.8.2012.
56. Shah D, Dang MD, Hasbun R, Koo HL, Jiang ZD, DuPont HL, Garey KW. *Clostridium difficile* infection: update on emerging antibiotic treatment options and antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(5):555-64.

57. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;54(4):568-74.
58. Whitman CB, Czosnowski QA. Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Ann Pharmacother* 2012;46(2):219-28.
59. Miller M. Fidaxomicin (OPT-80) for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(9):1569-78.
60. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1001-10.

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Кључна документацијска информатика

Редни број – РБ	
Индентификациони број – ИБР	
Тип документације – ТД	Монографска публикација
Тип записа – ТП	Текстуални штампани материјал
Врста рада – ВР	Докторска дисертација
Аутор – АУ	Асс. Мр пх Верољуб Марковић
Ментор – МН	Проф. др Слободан Јанковић
Наслов рада – НР	Упоређење односа трошкова и ефикасности фидаксомицина и ванкомицина у лечењу колитиса изазваног са <i>Clostridium difficile</i> помоћу Марковљевог модела
Језик публикације – ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода – ЈИ	Српски / Енглески
Земља публиковања – ЗП	Србија
Година – ГО	2013.
Издавач – ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса – МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада – ФО	Дисертација садржи 62 стране, 6 слика, 4 табеле, 60 цитата
Научна област – НО	Медицина
Научна дисциплина - ДИ	Експериментална и клиничка фармакологија
Предметна одредница / кључне речи - ПО	фидаксомицин, ванкомицин, <i>Clostridium difficile</i> , колитис, однос трошкова и ефикасности
УДК	
Чува се – ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Важна напомена - ВН	

У овој фармако-економској студији која је спроведена применом Марковљевог модела упоређен је однос трошкова и ефикасности фидаксомицина и ванкомицина за оралну употребу.

Подаци о ефикасности оба лека су преузети из публикованих, валидно урађених, клиничких студија. Трошкови су израчунати на основу водича за лечење колитиса изазваног са *Clostridium difficile* и цена лекова односно услуга које признаје Републички фонд за здравствено осигурање (РФЗО) у Србији.

У обзир су узети само директни трошкови лечења према критеријумима РФЗО-а. Модел је имао шест циклуса у трајању од петнаест дана. За израду модела је коришћен програм Микрософт Ексел 2007.

Инкрементални однос трошкова и ефеката када се упореде фидаксомицин и ванкомицин указује да треба платити 36,092,951.31 динара за један спашен живот који би се добио применом фидаксомицина уместо ванкомицина, док за једну избегнуту тоталну колектомију треба платити 124,455,232.90 динара.

Са обзиром да би РФЗО требао да сноси трошкове третмана који коштају мање од 50 милиона динара по спашеном животу, финансирање фидоксимицина од стране РФЗО је фармако-економски оправдано.

Уколико РФЗО прихвати да сноси трошкове лечења *Clostridium difficile* колитиса фидаксомицином то ће омогућити мање смртних исхода и мање тоталних колектомија у Србији.

Датум прихватања теме
од стране НН већа

10.10.2012 године

Датум одбране – ДО

Чланови комисије - КО

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCE**

Key words documentation

Accession Number – ANO	
Identification number – NO	
Document type – DT	Monographic publication
Type of record – TR	Textual material, printed
Contens code – CC	Ph.D. Thesis
Author – AU	Ass. Mr ph Veroljub Markovic
Menthor – MN	Prof. dr Slobodan Jankovic
Title - TI	Comparison of the cost-effectiveness fidaxomicin and vancomycin in the treatment of colitis caused by <i>Clostridium difficile</i> by using a Markov model
Language of text – LT	Serbian
Language of abstract – LA	Serbian / English
Country of publication –CP	Serbia
Publication year – PY	2013.
Publication place – PP	34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69
Physical description – PD	Thesis contains 62 pages, 6 images, 4 table, 60 literature references
Scientific field – SF	Medicine
Scientific discipline – SD	Experimental and clinical pharmacology
Subject / Key words - SKW	fidaxomicin, vancomycin, <i>Clostridium difficile</i> colitis, the cost-effectiveness
UDC	
Holding data – HD	Library of Faculty of Medical Science, University of Kragujevac, Serbia
Note - N	

Abstract – AB

In this pharmaco-economic study which was conducted using a Markov model compared the cost-effectiveness fidaxomicin and vancomycin for oral use.

Data on the effectiveness of both drugs were taken from published and validly performed, clinical studies. Costs are calculated on the basis of guidelines for the treatment of colitis caused by *Clostridium difficile* and the prices of medicines and services that recognize the Republic Health Insurance Fund (RFZO) in Serbia.

Only the direct costs of treatment were calculated according to the criteria RFZO's. The model had six cycles and each of them was during fifteen days. Microsoft Office Excel 2007 was used for modeling program.

Incremental relationship between cost and effects when compared fidaxomicin and vancomycin show that should be payed 36,092,951.31 for one saved life, which would be obtained by applying fidaxomicin instead of vancomycin, while for one avoided total colectomy should pay 124,455,232.90 dinars.

With regard to RFZO should bear the costs of treatments that cost less than 50 million for lifesaving, financing fidaxomicin by RFZO is pharmaco-economic justified.

If RFZO accept to bear the cost of treatment of *Clostridium difficile* colitis using fidaxomicin it will happen less deaths and less total colectomy in Serbia.

Accepted by the Scientific

10.10.2012 year

Board on – ASB

Defended on

Thesis defended Board
members - DB

Биографски подаци аутора

Мр Пх Верољуб Марковић рођен 21.08.1952 године у Крагујевцу.

Дипломирао 1976 године на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду (који је уписао 1971 године) са просечном оценом 8.94. Специјализацију из Медицинске биохемије уписао 1979 године на Фармацеутском факултету у Београду и завршио 1982 године, са врло добрим успехом и стекао назив специјалисте из медицинске биохемије.

Студент је докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Специјализацију из Фармацеутске здравствене заштите уписао је 2005 године на Фармацеутском факултету у Београду, завршио 2006 године и стекао назив специјалиста фармацеутске здравствене заштите.

Од 1976 године па до 1977 године радио у АУ „Крагујевац“, у апотеци „Шумадија“. Од 1977 године до 1987 године радио у Заводу за медицину рада. Од 1987 године па до 1991 године радио у КЦ „Крагујевац“, као директор централне лабораторије. Од 1991 године па до 2004 године ради као директор и власник у апотеци „Марковић“. Од 2004 до 2006 године био је ангажован повремено као истакнути стручњак на Медицинском факултету у Крагујевцу, на струковним студијама. Од 2006 године запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у статусу асистента за ужу научну област „фармацеутска технологија“.

Author's curriculum vitae

Mr. Ph Veroljub Markovic was born on August 21th in 1952 in Kragujevac.

He graduated in 1976 at the Faculty of Pharmacy University of Belgrade (which he enrolled in 1971) with an average grade 8.94. In 1979 Mr. Markovic enrolled Specialization in Medical Biochemistry at the Faculty of Pharmacy in Belgrade graduated in 1982 with a very good success and earned the tittle of Specialist of Medical Biochemistry.

Mr. Markovic is a student of Doctoral academic studies at the Faculty of Medical sciences in Kragujevac. In 2005 he enrolled in Specialization in Pharmaceutical care at the Faculty of Pharmacy in Belgrade and graduated in 2006 with tittle of Specialist of the pharmaceutical care.

From 1976 to 1977 Mr. Markovic worked in the AU "Kragujevac", at the pharmacy named "Sumadija". From 1977 to 1987 he worked at the Institute of occupational medicine. In the period from 1987 to 1991 Mr. Markovic worked in the Clinical Center of Kragujevac, as a director of central laboratory. From 1991 to 2004 he worked as a director and owner of the pharmacy "Markovic". From 2004 to 2006 Mr. Markovic worked from time to time as an eminent expert at the Faculty of Medical Sciences in Kragujevac, vocational studies.

Since 2006 he has been employed at the Faculty of Medical Sciences in Kragujevac as an assistant in scientific field "Pharmaceutical technology".

Списак објављених радова

1. Janković SM, Janković SV, Stojadinović D, Stojadinović M, Kostović V, Novaković M, Marković V. Effects of exogenous glutamate and kainate on electric field-stimulated contractions of isolated human uretre. Urology 2009; 73(5): 1136-9.
2. Jakovljević M, Biorac N, Marković V. Uloga komplikacije u terapiji hroničnih oboljenja – farmakoekonomska perspektiva. Medicinski časopis, 2008; br. 1: str. 57-66
3. Marković V. Epidemijski trendovi nelegalnog samolečenja. Medicinski časopis, 2010; br. 2, str. 54-55
4. Jakovljević M, Marković V, Folić M. Entamoeba histolytica infekcije – prepoznavanje i lečenje. Racionalna terapija, 2010; Vol. II, br. 1, str. 27-33
5. Jestrović N, Folić M, Marković V, Jakovljević M. Acute pulmonary edema in outpatient condition – causes, evolution and treatment. ABC Časopis urgentne medicine 2009; Vol. 9, br. 3, str. 15-164
6. Marković V, Nikolić I, Binjović V. Biološka aktivnost i medicinska upotreba meda. Medicinski časopis, 2012; Vol. 46, br. 4, str. 221 – 226

List of publications (both international and national)

1. Jankovic SM, Jankovic SV, Stojadinovic D, Stojadinovic M, Kostovic V, Novakovic M, Markovic V. Effects of exogenous glutamate and kainate on electric field-stimulated contractions of isolated human uretre. Urology 2009; 73(5): 1136-9.
2. Jakovljevic M, Biorac N, Markovic V. Role of patient compliance in chronic disorders treatment – pharmaco-economic perspective. Medical journal, 2008; No. 1: pages 57-66
3. Markovic V. Trends of epidemic illegal self treatment. Medical journal, 2010; No. 2, pages 54-55
4. Jakovljevic M, Marković V, Folic M. Entamoeba histolytica infections – identification and treatment, 2010; Vol. II, No. 1, pages 27-33
5. Jestrovic N, Folic M, Markovic V, Jakovljevic M. Acute pulmonary edema in outpatient condition – causes, evolution and treatment. ABC Journal of Emergency Medicine 2009; Vol. 9, No. 3, pages 15-164
6. Markovic V, Nikolic I, Binjovic V. The biological activity of the medical use of honey. Medical journal, 2012; Vol. 46, No. 4, pages 221 – 226

Идентификациона страница докторске дисертације

I Аутор	
Име и презиме: Верољуб Марковић	
Датум и место рођења: 21.08.1952, Крагујевац	
Садашње запошљење: Асистент за ужу научну област Фармацеутска технологија, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу	
II Докторска дисертација	
Наслов: УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ ФИДАКСОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА ИЗАЗВАНОГ СА <i>Clostridium difficile</i> ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ МОДЕЛА	
Број страница: 62	
Број слика: 6	
Број библиографских података: 60	
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу	
Научна област (УДК): Медицина (Експериментална и клиничка фармакологија)	
Ментор: Проф. др Слободан Јанковић	
III Оцена и одбрана	
Датум пријаве теме: 13.12.2011 године	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-7479/3-24; 10.10.2012 године	
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Слободан Јанковић - ментор, председник2. Проф. др Драган Миловановић, члан3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан	
Комисија за оцену докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Доц. др Срђан Стефановић, председник2. Проф. др Драган Миловановић, члан3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, члан	
Комисија за одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none">1.2.3.	
Датум одбране дисертације:	

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а : Верољуб Марковић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ ФИДАКСОМИЦИНА И
ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile*
ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ МОДЕЛА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати конкретно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 19.02.2013 godine

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Верољуб Марковић

Број уписа _____

Студијски програм: Клиничка и експериментална фармакологија

Наслов рада: УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ
ФИДАКСОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА
ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile* ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ
МОДЕЛА

Ментор: Проф. др Слободан Јанковић

Потписани _____

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним станицама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 19.02.2013 године

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овим овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА И ЕФИКАСНОСТИ ФИДАКСОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ КОЛИТИСА ИЗАЗВАНОГ СА *Clostridium difficile* ПОМОЋУ МАРКОВЉЕВОГ МОДЕЛА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 19.02.2013 године
